早期血尿酸水平与首次急性脑梗死两年预后的关系

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0582

姚卉卉[1]， 舒 琳[1*]， 姚林利[1]， 李 莎[1]， 杨晓童[1]， 李云春[1]
1.518048 广东省深圳市，香港大学深圳医院临床营养科
*通讯作者：舒琳，副主任，主治医师；E-mail: shul@hku-szh.org

【摘要】 **背景** 近年来的流行病学研究表明，血尿酸（Uric acid，UA）水平与急性脑梗死（Acute Ischemic Stroke，AIS）患者的结局有关，但 UA 对 AIS 患者是否具有正面影响仍然存在争议。**目的** 探讨早期不同 UA 水平是否与首次发生 AIS 的患者两年内复发及全因死亡情况有关，进一步为制定公共卫生健康教育干预策略提供科学依据。**方法** 采用回顾性队列研究选取 2018 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在广东省深圳市某三甲医院神经内科住院的首次发生 AIS 的患者。收集患者住院期间的一般信息、生化指标及两年内复发和全因死亡情况，通过 Logistic 回归分析观察卒中时 UA 水平是否与 AIS 患者的不良预后有关。**结果** 不同尿酸水平的患者出院时住院天数、住院花费、出院 NIHSS 评分、BADL（Basic Activities of Daily Living，BADL）评分及两年内的复发和全因死亡风险总体无统计学差异（P>0.05），但相对于 Q1 组，Q4 组的住院花费显著降低（P <0.05）。年龄较大、有糖尿病史、慢性肾功能不全、空腹血糖及甘油三酯水平较高是男性患者复发和全因死亡的危险因素（P <0.05）；年龄较大、有糖尿病史是女性患者出现复发和全因死亡的危险因素（P<0.05）。通过对不同性别的患者进行 Logistic 回归分析发现，在男性中 Q4 组出现复发和全因死亡的风险显著低于 Q1 组（OR：0.031，95% *CI*：0.087-0.892，P<0.05），调整年龄、TOAST（Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment，TOAST）分型、糖尿病史、高血压史、高尿酸血症、慢性肾功能不全等多因素后，这种差异仍然存在（*OR*：0.049，95% *CI*：0.187-0.990，P<0.05）。然而，在女性患者中没有观察到这种差异（P>0.05）。**结论** 相对于较低水平的 UA，较高水平的 UA 与男性 AIS 患者两年内复发及全因死亡率较低有关。但我们的研究并不意味着高尿酸能降低首次急性脑梗死患者的复发及全因死亡率。

【关键词】尿酸；急性脑梗死；复发和全因死亡；预后

Relationship between Early Serum Uric Acid Level and Two-year Prognosis of First Acute Ischemic Stroke

YAO Huihui[1]，*SHU Lin*[1*]，*YAO Linli*[1]，*LI Sha*[1]，*YANG Xiaotong*[1]，*LI Yunchun*[1]
1.Department of Clinical Nutrition，University of Hong Kong-Shenzhen Hospital，Shenzhen 518048，*China*
**Corresponding author：SHU Lin，Deputy Director，Attending Physician；E-mail：shul@hku-szh.org*

【Abstract】**Background** Epidemiological studies in recent years have shown that serum uric acid (UA) levels are associated with outcomes in patients with acute cerebral infarction (AIS), but whether UA has a positive effect on patients with AIS remains controversial. **Objective** To explore whether different early UA levels are related to the recurrence and all-cause death within two years in patients with AIS for the first time, and further provide a scientific basis for the development of public health education intervention strategies**. Methods** A retrospective cohort study was used to select patients with first AIS who were hospitalized in the Department of Neurology of a tertiary hospital in Shenzhen, Guangdong Province from January 1, 2018 to December 31, 2019. The general information, biochemical indicators, recurrence and all-cause death within two years during hospitalization were collected, and Logistic regression analysis was used to observe whether the level of UA during stroke was related to the poor prognosis of AIS patients**. Results** There was no statistical difference in the number of days of hospitalization, hospitalization cost et al. between patients with different uric acid levels (P>0.05). However, compared with the Q1 group, the hospitalization cost of the Q4 group was significantly lower (P < 0.05). Older age, history of diabetes, chronic renal insufficiency, higher fasting blood glucose and triglyceride levels were risk factors for recurrence and all-cause death in male patients (P < 0.05); Older age and a history of diabetes were risk factors for recurrence and all-cause mortality in female patients (P < 0.05). Logistic regression analysis of patients of different genders found that the risk of recurrence and all-cause mortality in the Q4 group was significantly lower than that in the Q1 group in men (OR: 0.031, 95% CI: 0.087-0.892, P < 0.05). Adjusted for age, TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment，TOAST) classification, history of diabetes, history of hypertension, hyperuricemia, chronic renal insufficiency and other factors, this difference still existed (OR: 0.049, 95% CI: 0.187-0.990, P < 0.05). However, this difference was not observed in female patients (P > 0.05). **Conclusion** Relative to lower levels of UA, higher levels of UA were associated with lower 2-year recurrence and all-cause mortality in male AIS patients. However, our study does not mean that high uric acid can reduce recurrence and all-cause mortality in patients with first acute cerebral infarction.

【Key words】uric acid；acute cerebral infarction；recurrence and all-cause death；prognosis

前言

中风目前仍然是世界范围内致残、致死和认知障碍的主要原因之一。2020 年发布的《中国脑卒中报告》显示，急性缺血性卒中（Acute Ischemic Stroke，AIS）约占中风的 81.9%[1]。AIS 的疾病状态和功能结局对未来患者的生活质量有重大影响。人体内 80%的血尿酸（Uric acid，UA）是嘌呤代谢的最终产物，20%的 UA 来源于肉类、海鲜、内脏等外源性食物，其是血液中重要的内源性抗氧化剂，浓度几乎是其他抗氧化剂的十倍[2]。也有研究指出，UA 能促进氧化应激产生活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）,进而引发内皮功能障碍增强动脉粥样硬化过程[3]。近年来的流行病学研究表明，UA 水平与 AIS 患者的结局有关，但 UA 对 AIS 患者是否具有正面影响仍然存在争议[4-8]，以及是否具有性别特异性也尚不清楚[9, 10]。因此，本研究旨在通过探索早期 UA 水平对 AIS 患者预后的影响来获得一些启示。

1 对象与方法

1.1 对象

采用回顾性队列研究选取 2018 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在广东省深圳市某三甲医院神经内科住院的首次发生 AIS 的患者，共 513 人被纳入研究，其中男性 364 名，女性 149 名。研究对象均符合以下纳入和排除标准。

纳入标准：1.符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南（2018）》[11]中关于 AIS 的诊断标准，均通过头部 CT 或 MRI 诊断；2.≥18 周岁；3.完整的患者临床资料。

排除标准:1. 既往卒中史；2. 扩散加权成像（Diffusion-Weighted Imaging，DWI）-阴性 AIS；3.发病时间>3 天；4.心脏、肝、肾等严重器官功能障碍患者；5.阿尔茨海默氏症，严重精神疾病患者；6.过去 3 个月内的大手术。

1.2 信息收集

在患者住院期间收集以下信息：人口统计信息（例如性别、年龄、职业和教育水平）、吸烟史、饮酒史、疾病史（例如糖尿病、高血压、痛风/高尿酸血症、高脂血症、慢性肾功能不全、慢性肝功能不全、心律失常、冠状动脉心脏病、心房颤动、冠状动脉狭窄和动脉粥样硬化）、用药史（如降压药、降糖药、降脂药、降尿酸药和抗凝剂）、医疗保险类型（自费、医疗保险）、AIS 的 TOAST 分型（Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment，TOAST）（大动脉粥样硬化型 （Large Artery Atherosclerosis ，LAA）、小动脉闭塞型 （Small Sessel Occlusion，SVO）、心源性栓塞型（Cardioembolic， CE），原因不明型（Stroke of Undetermined Etiology ，SUE）或其他明确病因型（Stroke of Other Determined Etiology，SOE））、NIHSS 评分（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）、BADL（Basic Activities of Daily Living，BADL）评分、体重指数（Body Mass Index，BMI，体重 （公斤）/身高 ^{2}（m））、生化指标（肌酐（Creatinine，CREA）、尿素（UREA）、UA、空腹血糖（Fasting Blood Glucose，FPG）、C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、总胆固醇（Total Cholesterol，TC）、三酰甘油（Tri-glycerides，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（High Density Lipoprotein Cholesterol，HDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein Cholesterol，LDL-C））等。AIS 的 TOAST 分型是由取得临床职业医师资格证书的医师根据 Org 10172 在急性脑卒中治疗分类中的试验根据梗塞部位确定的。

1.3 患者随访

在 AIS 后 24 个月，训练有素的研究人员通过电话随访和再入院医疗记录收集了研究中所有患者的预后信息。对于通过查询院内系统获得再入院患者的预后信息时，患者可能已经出院，因此我们获得了香港大学深圳医院伦理委员会的免知情同意。对于通过电话随访的患者，我们电话告知研究目的并获得其知情同意。主要观察的结局指标是 AIS 患者出院后 24 个月内再次出现全因死亡和卒中复发情况。卒中复发包括缺血性卒中和出血性卒中。

1.4 统计分析

方差分析用于连续性变量，通过平均值±标准差（ $\bar{x}\pm s$） 描述；卡方（χ^2）检验用于分类变量，通过百分比（%）描述。使用 Logistic 回归分析用来计算比值比（OR），以评估不同尿酸水平与急性脑梗死不良结局的相关性。通过 SPSS25.0 进行数据分析。$P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

1.5 质量控制

患者的疾病诊断和治疗措施是由取得临床职业医师资格证书的医师根据病人身体状况制定。人口统计信息、吸烟史、饮酒史、疾病史、用药史、医疗保险类型和 NIHSS 评分等在患者入院时由接受过专业培训并获得相应护士资格证书的护士收集和录入。收集血液相关的生化指标时，要求所有患者至少禁食 8 小时，检测在上午 7：00 进行。所有血液样本都需要在收集后立即送到我院检验科进行检测。数据录入采用双录入方式，确保录入资料的准确性。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

由于男女性尿酸水平的正常值范围具有差异性，我们将研究对象按不同性别根据 UA 水平的四分位数间距分为四组，分别为 Q1、Q2、Q3 和 Q4。四组在吸烟、TOAST 分型、高尿酸血症、慢性肾功能不全、体重、BMI、DBP(Diastolic Blood Pressure，DBP)、UREA、CREA、UA、AST(Aspartate transaminase，AST)、HDL-C 及 HDL-C 表现出显著的统计学差异（P <0.05），而在性别、年龄、饮酒、脑梗死部位、糖尿病史、高血压病史等方面的差异无统计学意义（P >0.05），见表 1。

表 1 各组间一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between groups

变量	合计	Q1	Q2	Q3	Q4	χ^2/F	P value
男性(n（%）)	364（71.0%）	91(70.5%)	91(70.5%)	92(71.9%)	901(70.9%)	0.074	0.995
年龄（岁）	60.56±12.21	61.74±10.82	60.03±13.18	60.55±12.04	59.88±12.75	0.614	0.606
吸烟(n（%）)	194（37.8%）	48（37.2%）	62（48.1%）	37（28.9%）	47（37.0%）	10.135	0.017[a]
饮酒(n（%）)	150（29.2%）	37（28.7%）	35（27.1%）	35（27.3%）	43（33.9%）	1.828	0.609
TOAST 分型(n（%）)						24.445	0.018[a]
大动脉粥样硬化型	160（31.2%）	51(39.5%)	41(31.8%)	41(32.0%)	27(21.3%)		
小动脉闭塞型	202（39.4%）	39(30.2%)	48(37.2%)	51(39.8%)	64(47.7%)		
心源性卒中	45（8.8%）	12(9.3%)	12(9.3%)	14(10.9%)	7(5.5%)		
其他病因型	6（1.2%）	2(1.6%)	4(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
病因不确定	100（19.5%）	25(19.4%)	24(18.6%)	22(17.2%)	29(22.8%)		
脑梗死部位(n（%）)						11.921	0.064
前循环梗死	330（64.3%）	86（66.7%）	92（71.3%）	80（62.5%）	72（56.7%）		
后循环梗死	165（32.2%）	35（27.1%）	34（26.4%）	46（35.9%）	50（39.4%）		
多发脑梗死	18（3.5%）	8（6.2%）	3（2.3%）	2（1.6%）	5（3.9%）		
糖尿病史(n（%）)	205（40.0%）	56（43.8%）	47（36.4%）	52（40.6%）	50（39.4%）	1.474	0.688
高血压病史(n（%）)	355（69.2%）	83（64.3%）	84（65.1%）	90（70.3%）	98（77.2%）	6.293	0.098
高尿酸血症(n（%）)	76（14.8%）	8（6.2%）	1（0.8%）	14（10.9%）	53（41.7%）	102.171	<0.001[aa]
慢性肾功能不全(n（%）)	34（6.6%）	2（1.6%）	8（6.2%）	8（6.3%）	16（12.6%）	12.757	0.005[aa]
医保(n（%）)	343（67.1%）	78（60.9%）	89（69.0%）	95（74.2%）	81（63.8%）	5.971	0.113
入院 NIHSS 评分（$\bar{x}\pm s$，分）	3.97±4.40	4.55±4.43	4.11±4.62	3.68±4.77	3.52±3.70	1.390	0.245
身高（$\bar{x}\pm s$，cm）	164.1±10.8	163.9±9.0	162.96±15.3	165.0±8.8	164.5±8.6	0.828	0.479
体重（$\bar{x}\pm s$，kg）	66.7±12.7	63.1±10.6	66.2±13.1	68.2±13.0	69.2±13.0	6.124	<0.001[aa]
BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	24.55±4.27	23.25±2.94	24.71±6.10	24.72±3.28	25.53±3.73	6.584	<0.001[aa]
DBP（$\bar{x}\pm s$，mmHg）	85.60±12.90	83.61±11.81	84.62±12.49	88.03±13.92	86.18±13.01	2.904	0.034[a]
UREA（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	5.73±3.11	5.28±1.95	5.43±1.82	5.45±1.74	6.76±5.25	6.539	<0.001[aa]
CREA（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	83.39±34.28	74.82±23.72	79.79±26.27	82.07±28.40	97.09±49.09	10.542	<0.001[aa]
UA（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	355.88±96.11	250.93±38.67	319.23±22.91	371.89±31.78	483.56±71.58	607.609	<0.001[aa]
AST（$\bar{x}\pm s$，U/L）	22.10±11.13	20.85±10.05	20.72±9.12	22.11±10.49	24.78±13.96	3.717	0.012[a]
Fasting（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	6.54±2.38	6.96±2.53	6.42±2.08	6.52±2.68	6.24±2.17	1.922	0.125
HbA1c（$\bar{x}\pm s$，%）	6.67±1.69	7.02±1.96	6.60±1.53	6.64±1.78	6.43±1.40	12.017	0.096
TC（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	4.61±1.08	4.44±0.96	4.59±1.04	4.79±1.14	4.62±1.15	2.309	0.076
TG（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	1.84±1.52	1.70±1.59	1.72±1.61	1.88±1.61	2.05±1.19	1.531	0.206
LDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	3.04±0.96	2.90±0.86	3.02±0.94	3.23±1.00	3.02±1.02	2.698	0.045[a]
HDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	1.16±0.35	1.22±0.44	1.17±0.33	1.13±0.26	1.13±0.35	1.957	0.038[a]

注：组间比较，[a] 表示 P <0.05，[aa] 表示 P <0.01

2.2 尿酸水平与出院结局的比较

通过分析表明出院时各组间的患者出院时的住院天数、 住院花费、出院 NIHSS 评分及 BADL 评分总体无统计学差异（P>0.05），但在男性患者中可以发现，相对于 Q1 组，Q4 组的住院花费、出院 NIHSS 评分显著降低（P<0.05），见表 2。

表 2 不同性别各组间出院结局比较

Table 2 Comparison of discharge outcomes between groups by gender

变量	性别	Q1	Q2	Q3	Q4	χ^2/F	P value
住院天数（$\bar{x}\pm s$，d）	男	11.45±7.62	10.51±12.00	10.24±8.57	9.26±5.61	0.960	0.412
	女	9.08±5.41	10.92±12.38	8.36±4.11	9.19±7.04	0.701	0.553
住院花费（$\bar{x}\pm s$，万元）	男	3.68±5.90	2.49±4.74	2.73±5.03	1.79±2.91 [a]	2.413	0.066
	女	2.04±2.84	3.39±5.68	1.74±2.87	1.73±2.30	1.727	0.164
出院 NIHSS 评分（$\bar{x}\pm s$，分）	男	2.71±3.56	2.00±2.85	1.99±3.22	1.79±1.76 [a]	1.741	0.158
	女	2.03±2.98	2.61±4.25	1.67±2.26	2.51±3.57	0.629	0.597
BADL 评分（$\bar{x}\pm s$，分）	男	90.28±17.99	92.03±17.97	90.43±21.66	94.44±13.01	1.050	0.371
	女	86.84±25.80	83.82±22.22	91.39±15.38	85.14±19.98	0.884	0.451

注：与 Q1 比较：[a] 表示 P<0.05

2.3 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示，年龄较大、有糖尿病史、慢性肾功能不全、空腹血糖及甘油三酯水平较高显著增加了男性患者不良结局的风险（P<0.05），我们仅发现年龄较大、有糖尿病史是女性患者出现不良结局的危险因素（P<0.05），见表 4。如表 5 所示，通过对不同性别患者进行 Logistic 回归分析发现，在男性中 Q4 组出现不良结局的风险显著低于 Q1 组（*OR*：0.031，95% *CI*：0.087-0.892，P<0.05），调整年龄、 TOAST 分型、糖尿病史、高血压史、高尿酸血症、慢性肾功能不全等多因素后，这种差异仍然存在（*OR*：0.049，95% *CI*：0.187-0.990，P<0.05）。然而，我们在女性患者中没有观察到这种差异（P>0.05）。

表 3 Logistic 回归分析相关变量赋值表

Table 3 Logistic regression analysis related variable assignment table

变量	赋值
TOAST 分型	大动脉粥样硬化型=1，小动脉闭塞型=2，心源性卒中=3，其他病因型=4，病因不确定=5
医保类型	自费=1，医保=2
梗死部位	前循环梗死=1，后循环梗死=2，多发脑梗死=3
糖尿病史	无=0，有=1
高血压史	无=0，有=1
高尿酸血症	无=0，有=1
慢性肾功能不全	无=0，有=1
降压药	无=0，有=1
降尿酸药	无=0，有=1
抗凝药	无=0，有=1
不良结局	无复发或全因死亡=0，有复发或全因死亡=1

表 4 单因素 Logistic 回归分析预测男性和女性出现不良结局的可能性

Table 4 Univariate logistic regression analysis predicts the likelihood of adverse outcomes in men and women

变量	男性	女性	合计
	OR（95% *CI*）	*OR*（95% *CI*）	*OR*（95% *CI*）
年龄	1.037（1.007-1.068）[a]	1.068（1.014-1.126）[a]	1.043（1.018-1.069）[aa]
性别	—	—	1.145（0.632-2.074）
梗死部位	0.725（0.383-1.372）	1.018（0.408-2.538）	0.799（0.473-1.349）
糖尿病史	2.010（1.018-3.972）[a]	2.744（1.009-7.461）[a]	2.181（1.243-3.826）[a]
高血压病史	0.229（0.739-3.520）	1.062（0.354-3.186）	1.418（0.752-2.674）

慢性肾功能不全	3.101（1.151-8.356）[a]	1.922（0.375-9.855）	2.700（1.159-6.291）[a]
CREA	1.007（1.000-1.014）	1.007（0.995-1.020）	1.007（1.000-1.013）[a]
UA	0.998（0.995-1.002）	1.002（0.996-1.008）	0.999（0.996-1.002）
Fasting	1.158（1.037-1.293）[a]	1.112（0.918-1.348）	1.144（1.040-1.257）[a]
TG	1.185（1.006-1.397）[a]	1.195（0.938-1.523）	1.188（1.038-1.360）[a]
HDL-C	0.693（0.218-2.206）	0.199（0.036-1.098）	0.509（0.194-1.336）

注：与 Q1 比较：[a] 表示 $P<0.05$，[aa] 表示 $P<0.01$；—表示无此数据

表 5 多因素 Logistic 回归分析预测男性和女性出现不良结局的可能性

Table 5 Multivariate logistic regression analysis predicts the likelihood of adverse outcomes in men and women

变量	Q1	Q2	Q3	Q4
男性	*Ref.*			
P^1		0.504	0.807	0.031 [a]
OR（95% *CI*）[1]		0.741（0.307-1.788）	0.900（0.387-2.094）	0.279（0.087-0.892）
P^2		0.368	0.994	0.049 [a]
OR（95% *CI*）[2]		1.730（0.525-5.698）	0.995（0.296-3.345）	0.187（0.035-0.990）
女性	*Ref.*			
P^1		0.723	0.659	0.968
OR（95% *CI*）[1]		1.288（0.318-5.219）	1.371（0.337-5.571）	1.030（0.238-4.465）
P^3		0.384	0.451	0.265
OR（95% *CI*）[3]		0.363（0.037-3.656）	0.431（0.048-3.849）	0.194（0.011-3.465）

注：与 Q1 比较：[a] 表示 $P<0.05$

[1] 未调整。

[2] 调整：年龄，TOAST 分型，入院 NIHSS，出院 NIHSS，糖尿病史，高血压史，高尿酸血症，慢性肾功能不全，医保类型，SBP，身高，体重，BMI，吸烟，饮酒，降压药，降尿酸药，抗凝药，CREA，CRP，TC，TG，LDL-C，HbA1c。

[3] 调整：年龄，TOAST 分型，入院 NIHSS，出院 NIHSS，糖尿病史，高血压史，高尿酸血症，慢性肾功能不全，医保类型，SBP，身高，体重，BMI，降压药，降尿酸药，抗凝药，CREA，CRP，TC，TG，LDL-C，HbA1c。

3 讨论

通常尿酸以尿酸盐的形式循环，通过尿液排出体外。若肾脏功能受损，尿酸盐无法顺利排出体外而形成高尿酸血症。UA 矛盾地表现出抗氧化和促氧化特性。一方面，它作为一种有效的抗氧化剂及单线态氧和自由基清除剂，能提供约 60%的血液自由基清除能力。另一方面，它也能够通过氧化应激引起内皮功能障碍，导致炎症和活性氧的释放，从而引起中风等心血管疾病[12]。

目前关于 UA 水平与中风发生关系及其结局的研究仍然存在争论。Zhang M 等人近期发表的一篇系统评价和 Meta 分析认为血清 UA 水平与缺血性脑卒中预后无明显相关性[7]。而部分学者认为中风时高 UA 水平的患者具有良好的临床结局。Wang 等人认为血清 UA 水平对急性缺血性卒中后的神经系统具有保护作用[4]，Sun 等人的研究也发现在接受溶栓治疗的缺血性卒中患者中，较高的 UA 水平与更好的出院恢复和 3 个月预后相关[8]。已经有研究证实，接受 rt-PA 治疗的中风患者给予 UA 治疗是安全的，可降低氧化应激标志物并防止血清 UA 过早下降[13, 14]。2021 年发表的一项 Meta 分析表明在啮齿动物实验中 UA 通过减少梗塞面积、改善 BBB 完整性和改善神经功能状况来改善缺血性卒中的预后[15]。相反地，Tu W 等人认为无症状性高尿酸血症患者在三年内中风的风险增加了两倍，是中风的一个有效预测因子[5]。2017 年的一项荟萃分析显示出 UA 水平升高与中风风险之间存在显着的剂量反应关系，UA 水平每增加 1 mg/dL，中风风险就会增加约 10%[9]。2019 年一项包括 33,580 例卒中病例和 1,100,888 名参与者的综述也未发现足够的证据支持关于尿酸在缺血性卒中条件下具有神经保护作用的假设，因此他们认为 UA 水平升高会增加卒中发病率[16]。2020 年一项病例对照研究不仅证实了高尿酸血症是缺血性中风的独立危险因素，并且发现高血压严重程度可能介导了高尿酸血症对中风的影响，指出高尿酸血症和高血压严重程度以及治疗抵抗的共同作用导致缺血性卒中的风险增加[17]。

此外，UA 的性别特异性预测作用的相关机制也未得到充分解释。在本研究中我们将首次急性脑梗死患者接受治疗出院后再次出现急性脑梗死、短暂性脑缺血发作或脑出血的结局定义为复发。由于本研究中出现死亡人数较少（仅 8 例），为减少偏倚，我们将患者复发和全因死亡合并为不良结局指标。观察发现，在男性患者中 Q1~Q4 组两年内出现复发和全因死亡的概率分别为：14.3%、11.0%、13.0%、4.4%；在女性患者中 Q1~Q4 组两年内出现复发和全因死亡的概率分别为：10.5%、13.2%、13.9%、10.8%。通过 Logistic 回归分析，在调整多因素后我们仍然发现，相较于 Q1 分位（UA: 250.76±35.38）, Q4 分位（UA: 492.07±71.00）男性患者两年内出现 AIS 复发及全因死亡的可能性更小（*OR*：0.021，95% CI：0.001-0.762，$P<0.05$），然而，我们未观察到 Q4 分位与 Q2（UA: 317.26±14.36）、Q3（UA: 373.93±21.21）分位之间 AIS 复发及全因死亡率的显著差异，并且我们也未在女性患者中观察到这种差异。这表明相对于较低水平的 UA，仅男性 AIS 患者中较高水平的 UA 与两年内复发及全因死亡率较低有关，而与中间水平尿酸的 AIS 患者的不良结局无关。近期的一篇研究也表明，具有较高水平 UA 的 AIS 男性患者往往与较低的大动脉闭塞型卒中风险相关，但与女性无关[9]。与我们的研究相反，另外一项病例对照研究认为 UA 水平升高会显著增加女性患缺血性中风的风险，而与男性患者无关[10]。因此，仍然需要更深入的动物实验研究及更大样本量的人群研究去观察并探讨不同 UA 水平与 AIS 患者不良结局在性别中差异的相关机制。

综上所述，我们的研究发现相对于较低水平的 UA，较高水平的 UA 与男性 AIS 患者两年内复发及全因死亡率较低有关。这可能在一定程度上反映了高尿酸水平在体内的抗氧化特性，但这并不意味着高尿酸能降低急性脑梗死患者的复发及全因死亡率。

4 作者贡献

舒琳、姚卉卉制定文章总体研究目标；姚卉卉进行文章的构思和研究设计，统计学处理，结果分析与解释，撰写论文；姚林利负责理论解释、质量控制及论文修改；姚卉卉、李莎、杨晓童进行数据收集。李云春、李莎、杨晓童完成数据整理及录入。舒琳监督研究的实施与可行性分析，负责文章的质量控制及审校。所有作者阅读并认可终稿。作者声明没有与本文内容相关的利益冲突。

5 参考文献

1. WANG Y J, LI Z X, GU H Q, et al. China Stroke Statistics 2019: A Report From the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations [J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(3): 211-39.DOI: 10.1136/svn-2020-000457.
2. HINK H U, SANTANAM N, DIKALOV S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(9): 1402-8.DOI: 10.1161/01.atv.0000027524.86752.02.
3. MARUHASHI T, HISATOME I, KIHARA Y, et al. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives [J]. Atherosclerosis, 2018, 278: 226-31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007.
4. WANG Z, LIN Y, LIU Y, et al. Serum Uric Acid Levels and Outcomes After Acute Ischemic Stroke [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3): 1753-9. DOI: 10.1007/s12035-015-9134-1.
5. TU W, WU J, JIAN G, et al. Asymptomatic hyperuricemia and incident stroke in elderly Chinese patients without comorbidities [J]. Eur J Clin Nutr, 2019, 73(10): 1392-402. DOI: 10.1038/s41430-019-0405-1.
6. ZHONG C, ZHONG X, XU T, et al. Sex-Specific Relationship Between Serum Uric Acid and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4). DOI: 10.1161/JAHA.116.005042.
7. ZHANG M, WANG Y, WANG K, et al. Association between uric acid and the prognosis of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(11): 3016-23.DOI: 10.1016/j.numecd.2021.07.031.
8. SUN Z, FENG J, HE M, et al. Higher uric acid is associated with better discharge recovery and short-term outcome in stroke patients treated with thrombolysis [J]. Neurol Sci, 2021, 42(8): 3225-31. DOI: 10.1007/s10072-020-04919-z.
9. WEI J, YIN R, LI X, et al. Sex-specific relationship between serum uric acid levels and the prevalence of large vessel occlusion in acute ischemic stroke [J]. Clin Exp Hypertens, 2022, 44(2): 154-8. DOI: 10.1080/10641963.2021.2013490.

10. KHALIL M I, SALWA M, SULTANA S, et al. Role of serum uric acid in ischemic stroke: A case-control study in Bangladesh [J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0236747. DOI: 10.1371/journal.pone.0236747.
11. 彭斌，吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,第 51 卷(9): 666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004
12. ZHOU Y, ZHAO M, PU Z, et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(49): e13108. DOI: 10.1097/MD.0000000000013108.
13. AMARO S, SOY D, OBACH V, et al. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2007, 38(7): 2173-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.480699.
14. AMARO S, OBACH V, CERVERA A, et al. Course of matrix metalloproteinase-9 isoforms after the administration of uric acid in patients with acute stroke: a proof-of-concept study [J]. J Neurol, 2009, 256(4): 651-6. DOI: 10.1007/s00415-009-0153-6.
15. ALIENA-VALERO A, BAIXAULI-MARTIN J, CASTELLO-RUIZ M, et al. Effect of uric acid in animal models of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(4): 707-22. DOI: 10.1177/0271678X20967459.
16. TARIQ M A, SHAMIM S A, RANA K F, et al. Serum Uric Acid - Risk Factor for Acute Ischemic Stroke and Poor Outcomes [J]. Cureus, 2019, 11(10): e6007. DOI: 10.7759/cureus.6007.
17. CHAUDHARY N S, BRIDGES S L, JR., SAAG K G, et al. Severity of Hypertension Mediates the Association of Hyperuricemia With Stroke in the REGARDS Case Cohort Study [J]. Hypertension, 2020, 75(1): 246-56. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13580.